Aus der Chirurgischen Klinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. W. Dick

Statistische und experimentelle Untersuchungen über die menschliche Allergie gegen Tetanusantitoxin vom Pferd

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Stefanie Locher
aus Tettnang/Württemberg

1964

7931

Aus der Chirurgischen Klinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. W. Dick

Statistische und experimentelle Untersuchungen über die menschliche Allergie gegen Tetanusantitoxin vom Pferd

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Stefanie Locher
aus Tettnang/Württemberg

1964

UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Dekan: Professor Dr. H. HARMS

1. Berichterstatter: Priv.Doz.Dr.med. G. GRIESSER

2. Berichterstatter: Professor Dr. W. DICK

Fotodruck PRÄZIS · Tübingen

ÜBERSICHT

	Seite
EINLEITUNG	1
ALLGEMEINER TEIL	
A. Tetanusprophylaxe	3
I. Die Serumprophylaxe	3
1. Die Anfänge der Serumprophylaxe	3
2. Die Fragwürdigkeit der Serumprophylaxe	4
Versager und Gefahren	
a) Reaktionsbereitschaft des Organismus auf eine Seruminjektion	4
b) Ausbildung einer Überempfindlichkeit	5
c) Antigen und Antikörper	5
d) Krankheitsbilder	7
II. Heutiger Stand der Tetanusprophylaxe	9
B. Rekapitulation der Grundlagen des Tests	10
1. Prinzip	10
2. Technik und Auswertung	11
SPEZIELLER TEIL	
A. Problemstellung	13
B. Material und Methode der Untersuchung	13
I. Die katamnestische Untersuchung	13
II. Gegenprobe. Eigene Testuntersuchungen	14
C. Ergebnisse	18
I. Katamnese	18
1. Der positive Test	18
2. Die bereits aktiv Immunisierten	18
3. Form der Prophylaxe	19
4. Vollständigkeit der eingeleiteten Prophylaxe	19

Seite

II. Eigene Testergebnisse 19
1. Der Intracutantest 19
2. Der Konjunktivaltest 21

D. Besprechung der Ergebnisse 21

I. Häufigkeit positiver Testreaktionen 21

Ursache der unterschiedlichen Ergebnisse

1. Unterschiedliche Bewertung der Reaktion 21
2. Verwendung verschiedener Verdünnungen 22

II. Beziehung zwischen Anamnese und Ausfall der Testreaktion 22
1. Frühere Serumgabe - Testausfall 22
2. Allergische Anamnese - Testausfall 24

III. Beziehung zwischen Geschlecht und Ausfall der Testreaktion 25

IV. Bewertung des Verträglichkeitstests 26
1. Sein Aussagewert 26
2. Notwendigkeit und Brauchbarkeit des Tests 27

V. Welche Bedeutung hat die aktive Immunisierung eines Verletzten hinsichtlich der Durchimmunisierung der Bevölkerung? 28

E. Schlußfolgerung 29

F. Zusammenfassung 30

Literaturnachweis 31

Lebenslauf

EINLEITUNG

Die Tatsache, daß der Tetanus keine ansteckende Infektionskrankheit ist, hat hauptsächlich dazu beigetragen, die Bedeutung dieser Krankheit zu unterschätzen. Beim Ausbruch eines Tetanus aber ist mit einer Mortalität von mindestens 50 % zu rechnen. Nach BÜRKLE de la CAMP sind die Todesfälle an Tetanus so häufig wie an Scharlach, Diphtherie und Keuchhusten zusammen. Jährlich sterben ebenso viele Menschen an Tetanus wie an Poliomyelitis (2).

Nach Mitteilung des Statistischen Bundesamtes Wiesbaden (44) war die Anzahl der Sterbefälle an Tetanus im Bundesgebiet

1955	200
1956	184
1957	188
1958	163
1959	210
1960	162

in sechs Jahren also 1 107.
Nicht nur große Verletzungen, sondern auch jede kleinste Kontinuitätsunterbrechung der Hautoberfläche ermöglicht das Eindringen der Tetanusbazillen. Kleinere Wunden sind also nicht weniger gefährlich als große. Gerade aber diese Bagatellverletzungen stellen das größte Kontingent der täglich anfallenden Verletzungen (33). Gegen den Wundstarrkrampf gibt es seit 36 Jahren eine ebenso wirksame wie ungefährliche Prophylaxe: der im Jahre 1928 zum erstenmal von RAMON dargestellte Impfstoff gilt heute als der "vollkommenste aller heute bekannten Impfstoffe" (15). Eine einschlägige Infektionsabwehr kann nur in der generell durchgeführten aktiven Immunisierung liegen. Sie entbehrt in Deutschland wie in den meisten westeuropäischen Ländern auch heute noch jeglicher gesetzlichen Regelung. Obligatorisch ist sie nur in Frankreich (53). In Deutschland wird die aktive Immunisierung z.Zt. auf freiwilliger Basis durchgeführt. In der Bundeswehr und bei der Polizei finden die Impfungen routinemäßig statt (14). Die Durchimpfung der Zivilbevölkerung scheitert hauptsächlich daran, daß die Kosten der Impfung vom Impfling selbst getragen werden

müssen, wofür nur mangelndes Verständnis aufgebracht werden kann. Die Berufsgenossenschaften haben zwar erklärt, bei Betriebsunfällen die Impfkosten zu übernehmen und so die Durchimpfung der Zivilbevölkerung zu fördern. Aber für den Fall einer bereits eingetretenen Verletzung kommt die dann einsetzende aktive Immunisierung als sofortigen Infektionsschutz noch nicht in Frage. Deshalb muß noch auf die Serumprophylaxe zurückgegriffen werden, welche so gefährlich wie unzuverlässig ist.

Lehnt der behandelnde Arzt angesichts dieser ihm bekannten Fragwürdigkeit der Serumprophylaxe eine Tetanusantitoxin-Injektion ab und stirbt sein Patient an einem Tetanus, muß er fast immer mit Haftpflichtansprüchen von Seiten der Angehörigen rechnen. Entschließt er sich aber zur Seruminjektion und kommt es zum tödlichen Schock, kann er auch dafür zur Verantwortung gezogen werden. Im Falle der quoad vitam und quoad sanationem harmloseren Serumkrankheit (abgesehen vom anaphylaktischen Schock) wird der Patient nur allzu gern seinen ihm unangenehmen Zustand mit der Spritze in Zusammenhang bringen. Der verantwortungsvolle Arzt kann aber nicht die extreme Haltung einer grundsätzlichen Ablehnung oder einer generellen Anwendung antotoxischer Seren im Verletzungsfall einnehmen. Es ist seine Pflicht, in jedem Einzelfall das Für und Wider einer Seruminjektion abzuwägen. Doch selbst dann kann er sich einmal vor die Tatsache gestellt sehen, durch eine prophylaktische Maßnahme oder durch die Unterlassung eben dieser prophylaktischen Maßnahme den Tod eines seiner Patienten "verschuldet" zu haben.

Läßt sich nun die auf eine Fremdseruminjektion zu erwartende Reaktion schon vor der Injektion feststellen? Durch einen Intracutan- und einen Conjunktivaltest kann die Reaktionslage der betreffenden Person bestimmt werden. Fällt dieser Test positiv aus, ist nach einer prophylaktischen bzw. therapeutischen Injektion von Tetanusantitoxin mit Komplikationen zu rechnen.

In der vorliegenden Arbeit soll untersucht werden, wieviele Prozent der Durchschnittsbevölkerung auf den Intracutan- und den Conjunktivaltest positiv reagieren und ob durch die Testung jedes Verletzten, der TAT benötigt, die Gefahr eines Serumschocks oder der Serumkrankheit verringert werden kann.

Gleichzeitig soll gezeigt werden, wie groß der Teil der Durchschnittsbevölkerung ist, bei dem bereits eine aktive Immunisierung durchgeführt wurde. Außerdem soll untersucht werden, welche Form der Prophylaxe im Verletzungsfall gewählt wurde und ob sie vollständig ausgeführt werden konnte.

ALLGEMEINER TEIL

A. TETANUSPROPHYLAXE

I. Serumprophylaxe

1. Die Anfänge der Serumprophylaxe

Im Jahre 1890 entdeckte E. v.BEHRING (3) das Diphtherieserum. Von da an kam es zum Ausbau der grundlegenden Idee der antitoxischen Immunität. Die Serumanwendung hat in den folgenden Jahren einen gewaltigen Aufschwung genommen. Es gibt keine Infektionskrankheit, gegen die nicht prophylaktisch oder therapeutisch die Serumapplikation mit vielen Variationen versucht worden wäre. Der Erfolg war sehr unterschiedlich. Die Sepsis, das Erysipel und der Typhus ließen sich nicht beeinflussen. Erfolgreich zeigte sich die Serumanwendung jedoch bei Diphtherie, toxischem Scharlach, Tetanus, Shiga-Kruse-Ruhr, Botulismus, Schlangenbiß (11).

Die Tetanusserumprophylaxe bzw. -therapie machte ihre Bewährungsprobe im 1. Weltkrieg durch. In der Vorserum-zeit war die Mortalität bei allen mit Tetanusbazillen Infizierten (37,41):
englisches Heer im Krimkrieg (1854 - 56) 90 %, im amerikanischen Krieg 1861 - 64) 89,3 % und im deutsch-französischen Krieg (1870 - 71) 90 %. Nach Einführung der Serumtherapie sank sie auf 50 %. Ebenso ließ sich durch die Serumprophylaxe die Morbidität senken. Zu Beginn des 1. Weltkrieges 1914 konnte die Serumprophylaxe mangels Serum nur ungenügend durchgeführt werden. In diesem Jahr trat noch bei 3,8 % aller Verwundeten ein Tetanus auf. Nach ausreichender TAT-Versorgung wurde in den folgenden Kriegsjahren ein Rückgang der Tetanuserkrankungen auf 0,4 % festgestellt. Entsprechend sanken im englischen Heer die Morbiditätszahlen von 5,9 % auf 1,1 %, im französischen Heer von 3,7 auf 0,5 %. Auf den Erfahrungen, die das große "traumatische Experiment" (37) des 1. Weltkrieges brachte, gründete die ausgedehnte Serumprophylaxe der folgenden Jahrzehnte. In den Jahren nach dem 2. Weltkrieg häuften sich jedoch die Publikationen über die Versager (5, 25, 30) und die Gefahren (8, 20, 21, 24, 28, 38).

2. Die Fragwürdigkeit der Serumprophylaxe

Nach der anfänglichen Überbewertung der Wirksamkeit einer Serumprophylaxe kam es nun zu einer kritischeren Betrachtung. Die Fälle, bei denen der Ausbruch eines Tetanus durch Seruminjektion nicht verhindert werden konnte, führten zu der Einsicht, daß der Wirksamkeit des Serums doch Grenzen gesetzt sind. Die Ursache der Serumversager liegt in der zeitlichen Beschränkung der Serumwirkung. Die Neutralisation zwischen Tetanustoxin und Antitoxin ist nur im strömenden Blut möglich. Sobald das Toxin an Gewebszellen des Zentralnervensystems fixiert ist, kann eine Neutralisation nicht mehr stattfinden (14), da die Bindung des Toxins an die Gewebszelle irreversibel ist. Nach Versuchen von WRIGHT (52) erfolgt die Bindung einer Letaldosis Toxin an den Gehirnbrei innerhalb von 30 Minuten. So kann nur eine sofort auf die Verletzung folgende Seruminjektion einen Tetanus verhüten.
Die fraktionierte Abgabe des Toxins vom Muskel in das Blut ist ein weiterer Grund für das Versagen der Serumapplikation (35). Ein Toxinmolikül kann nämlich mehrere Antitoxinmoleküle binden, wenn sie bereits zur Verfügung stehen. Eine vorhandene Antitoxinmenge kann so schon beim ersten Toxinschub abgesättigt werden. Die Unzulänglichkeit des Serums beruht außerdem noch auf der raschen Elimination aus dem Körper (14). Da die Immunkörper im wesentlichen an die Globuline gebunden sind, körperfremdes Eiweiß vom Empfänger aber rasch abgebaut wird, muß mit einer baldigen Abnahme der passiven Immunität gerechnet werden. So erklärt sich die Entstehung eines postserischen Tetanus. Die Tatsache, daß eine Serumprophylaxe nur bei der Erfüllung der oben dargelegten Bedingungen wirksam sein kann, hat nicht allein dazu geführt, gegen diese Prophylaxe Bedenken entstehen zu lassen. Vor allem die mit jeder Seruminjektion verbundenen Gefahren stellen ihre Brauchbarkeit in Frage. Diese Gefahren liegen in der parenteralen Zufuhr von Fremdeiweiß, wobei die Reaktionslage des Organismus über das Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen entscheidet.

a) Reaktionsbereitschaft

Hinsichtlich der Art und des Grades der Überempfindlichkeit hat man drei Gruppen zu unterscheiden (4, 39):

1. Ohne nachweisbare spezifische Vorbehandlung überempfindliche, d.h. gegen Pferdeeiweiß idiosynkrasische Personen, die auf Erstinjektion mit einer Sofortreaktion antworten, z.B. Pferdeeiweißasthmatiker,
2. Personen, die durch eine Serumbehandlung anaphylaktisch geworden sind und bei erneuter Injektion mit Überempfindlichkeitserscheinungen antworten,
3. Normergisch reagierende Individuen, die entweder noch nicht mit tierischem Eiweiß vorbehandelt worden sind, oder deren durch frühere Serumbehandlung erworbene Sensibilisierung inzwischen abgeklungen ist, so daß sie sich wie

Erstinjizierte verhalten.
Die Grenzen zwischen den einzelnen Gruppen sind nicht scharf, z.B. können zwischen Gruppe 2. und 3. Übergänge bestehen, da eine erworbene Überempfindlichkeit nur langsam abklingt, und es an der Reinjektionsdosis oder der Applikationsart liegen kann, ob eine normergische oder eine hyperergische Reaktion eintritt.

b) Die Ausbildung einer Überempfindlichkeit

In den meisten Fällen findet die Sensibilisierung durch eine zum erstenmal vorgenommene Injektion von Fremdserum statt. Sie kann jedoch auch angeboren oder auf unbekannte Art erworben sein (Kontakt mit Pferden, Schlafen auf Roßhaarmatratzen). Allerdings spricht die Tatsache, daß meist ältere Kinder und Erwachsene von einer Serumidiosynkrasie betroffen sind, für eine erworbene und nicht angeborene Überempfindlichkeit (13).
Der Vorgang bei der Ausbildung einer Überempfindlichkeit kann in drei Phasen eingeteilt werden (18):

1. Sensibilisierung. Durch Injektion des Antigens wird im Organismus die Bildung eines antigen-spezifischen Antikörpers angeregt.
2. Vorbereitungszeit = Ausbildung und Ausreifung des Antikörpers.
3. Auslösung. Das erneut injizierte Antigen findet einen reaktionsbereiten Antikörper vor und tritt mit diesem in Reaktion.

c) Antigen- und Antikörper-Reaktion

Die Spezifität der Antigene ist aufs feinste ausgebildet. Serumglobulin sensibilisiert nicht gegen Serumalbumin des Pferdes. Jedoch können verschiedene Produkte des gleichen Tieres einen gemeinsamen Antigenkern aufweisen, z.B. Pferdeserum, Pferdeschuppen, Pferdehaare (18). Der Antikörper gehört seiner chemischen Natur nach zu den Globulinen, wobei die Struktur des Antikörpers an bestimmte Komponente des Antigens angepaßt wird (40). Seine Bildungsstätte ist das Retikuloendotheliale System, bzw. die Plasmazellen (31). Von ihnen wird der Antikörper ins Blut abgegeben, wo er sich lange reaktionsfähig hält. Der Schwund aus dem zirkulierenden Blut bedeutet aber nicht die Elimination des Antikörpers aus dem Organismus, sondern seine Fixation an das Zellgewebe (14, 18). Vermutlich handelt es sich in erster Linie um die Endothezellen der Kapillaren. Erst nach Fixierung des Antikörpers an die Zelle ist die Bedingung zum Zustandekommen einer Anaphylaxie gegeben. Nur dieser sessile Antikörper wirkt also "pathogen".
Die Lebensdauer des Antikörpers geht von Monaten bis Jahrzehnte (11). Der einmal gebildete sessile Antikörper kann sich außerordentlich lange reaktionsbereit halten. Er wird zerstört beim Abreagieren nach einer zwei- bis mehr-

fachen Reinjektion des Antigens (Schock, Desensibilisierung), vielfach auch bei unspezifischen Einwirkungen wie Fieber und Insulinschock. Klinische Beobachtungen sprechen dafür, daß auch Wachstumseinflüsse, bzw. die damit verbundene Umstellung der endokrinen Drüsen (Pubertät, Klimakterium) einen Antikörperabbau begünstigen. Bei dem durch TAT-Injektion entstandenen Antikörper wird im allgemeinen mit einer Verbleibdauer von zwei Jahren gerechnet.

Die Antigen-Antikörperreaktion (AAR). Eine anaphylaktische bzw. allergische Reaktion tritt dann ein, wenn die Organe des mit dem Antigen sensibilisierten Individuums nach Ablauf der notwendigen "Inkubationszeit" in genügend engen Kontakt mit dem neuerlich injizierten Antigen gebracht werden (18). Durch die Antigen-Antikörperreaktion muß dem Gewebe ein Reiz mitgeteilt werden. Welches ist nun die Natur des bei der AAR ausgehenden Reizes ?
1. Nach der DOERR'schen Hypothese (12) handelt es sich dabei um einen physiochemischen Reiz ohne Bildung eines chemischen Zwischenproduktes. Ein physikalischer Entladungsvorgang an den Zellproteinen wirke dyskolloierend auf die Zellmembran des Erfolgsorgans. Bei der hohen Empfindlichkeit der Zellen gegenüber Störungen des eukolloidalen Zustandes können höchstwahrscheinlich schon Verschiebungen, die noch nicht bis zur sichtbaren Flockung gediehen sind, die Tätigkeit der Zellen stören. Alles weitere sei nun Re-Aktion= Antwort des Gewebes, das nur von dessen Eigenart und Ansprechbarkeit abhängt.
2. Die von LEWIS (27) aufgestellte Hypothese nimmt an, daß durch das Aufeinandertreffen von Antigen und Antikörper ein Reiz auf die Zelle ausgeübt wird und diese veranlaßt, eine Histamin-ähnliche Substanz freizusetzen. Diese Histaminsubstanz als Zwischenreiz veranlasse dann die gewebliche Reaktion.

Die LEWIS'sche Hypothese wurde durch die von ALBUS (1) gemachte Feststellung, daß beim Allergiker die Histaminasetätigkeit herabgesetzt ist, unterstützt. Heute wird allgemein angenommen, daß der Reaktion des Organismus ein Histamineffekt zu Grunde liegt (31, 24): im Zusammenhang mit der Antigen-Antikörper-Vereinigung entsteht fermentativ durch Decarboxylierung des Histidins der Zellen Histamin, das an das Blut und die Lymphe abgegeben und an die reagiblen Zellen herangespült wird. Dort führt es zu einer entsprechenden Gewebsantwort (40, 18):

an der glatten Muskelzelle zu einer Kontraktion,
an der Kapillarwand zu Tonussteigerung mit Spasmus, Dilatation und Permeabilitätssteigerung,
die Nervenzelle zur Reizung (Juckreiz, Brennen),
im Bindegewebe zu einer Quellung von Kernen, Grundsubstanz und Fibrillen und dadurch zur Entstehung von chemotaktischen (Neutro- und eosinotaktischen) Stoffen.

An der Sensibilisierung und an der Auslösung allergischer Erscheinungen örtlicher oder allgemeiner Art ist nach heutiger Ansicht das Nervensystem, besonders sein vegetativer Anteil, wesentlich beteiligt (10). Die Allergie ist keine Sache der Zelle, die umgestimmt wird, sondern ein Vorgang, der über das Zentralnervensystem und die Nervenbahnen seinen Weg zur Blutstrombahn und zur Zelle nimmt (8). Dem entspricht auch die von SCHULZ (42) gemachte Feststellung, wonach "ungeachtet aller aus der Anaphylaxie gewonnenen Erfahrungen, welche auf einen peripheren Angriffspunkt der anaphylaktischen Giftwirkung hinweisen, hervorgehoben werden muß, daß bei der Serumkrankheit ein Reizzustand des vegetativen Nervensystems eine dominierende Rolle spielt".

d) Krankheitsbilder

Die durch die Antigen-Antikörper-Reaktion ausgelösten Gewebsantworten führen zu bestimmten Krankheitsbildern (7, 4, 13, 14, 17, 22, 34, 48):

1. dem Schock als Sofortreaktion
2. der Serumkrankheit als Spätreaktion.

Der Serumschock entsteht häufig nach Reinjektion von Serum, wenn die vorhergehende Sensibilisierung noch nicht abgeklungen ist. In diesem Falle handelt es sich um den anaphylaktischen Schock. Der Serumschock entsteht aber auch primär, d.h., bei einer erstmaligen Injektion von artfremdem Eiweiß = allergischer Schock. Der Schock tritt häufiger nach intravenöser Injektion auf, kommt aber auch nach intramuskulärer oder intracutaner Applikation vor. Der Mechanismus der Schockausbildung wickelt sich folgendermaßen ab (24):

Allergisierung
Freisetzung von Histamin
Aktivierung proteolytischer Fermente im
Verlauf der Antigen-Antikörper-Reaktion
Kapillarpermeabilitätssteigerung
Exsudative Diathese
Exantheme, Enantheme
Gewebstrauma
über Schaltstellen im Hirnstamm
Reflektorisches Schocksyndrom im Vagustonus
Anaphylaktischer Schockzustand

Die Ausbildung der Schocksymptome ist beim anaphylaktischen und allergischen Schock gleich (11). Das Schockbild entwickelt sich in wenigen Minuten bis zu einer Stunde nach der Injektion, beim allergischen Schock oft schon

während der Injektion. Beim anaphylaktischen Schock ist der tödliche Ausgang nicht selten, beim allergischen fast regelmäßig. Die Symptome zeigen das Bild des Vasomotorenversagens: Blutdruckabfall, Blässe, kalter Schweiß, kleiner, unregelmäßig jagender Puls, schwerstes Asthma, Durchfälle, Erbrechen, Temperaturabfall. Oft treten urticarielle Exantheme und Ödeme, verbunden mit Hautjucken, hinzu. Der Tod tritt in wenigen Minuten ein. Bei nicht-letalem Ausgang bilden sich die Symptome nach 12 - 36 Stunden zurück. Die Spätreaktion zeigt sich unter dem Bild der Serumkrankheit. Bei Patienten, die bereits früher schon einmal Serum erhalten haben, tritt eine "beschleunigte" Reaktion auf (13, 7). Die "Inkubationszeit" beträgt bei dieser Form 2 - 6 Tage (4). Serumkrankheit auf Erstinjektion entsteht nach 7 - 10 Tagen post injectionem (7). Nach Ablauf dieser Zeit ist die Präparation der Antikörper beendet (14). Sind zu diesem Zeitpunkt noch resorbierbare Antigene vorhanden, treten diese mit den neu gebildeten Antikörpern in Reaktion. Symptomatologisch bildet die Serumkrankheit das über Tage ausgedehnte Bild eines protrahierten Schocks. Nach dem klinischen Erscheinungsbild wird die Serumkrankheit in 4 Gruppen eingeteilt (32):

1. Typische Serumkrankheit mit Gelenkschmerzen,
2. Lokalisiertes oder generalisiertes urticarielles Exanthem, verbunden mit polyneuritischen Symptomen,
3. Landry'sche Erscheinungen,
4. Schädigungen von Herz, Leber, Lunge und anderen Organen.

Beim Auftreten der Serumkrankheit fühlt sich der Patient meist unwohl, in manchen Fällen ist die Temperatur stark erhöht. Hauptsymptom ist der Hautausschlag, der gewöhnlich unter Jucken in der Gegend der Einspritzung beginnt. Nach CIMBAL (8) entwickelt sich die Urtikaria allerdings nicht von der Injektionsstelle aus, sondern symmetrisch in Hautzonen, welche in großen Zügen den Versorgungsgebieten sensibler Nerven entsprechen.
Im Verlauf der Serumkrankheit schwellen die Lymphknoten an, Gesicht und Hände werden ödematös. Gelenkschmerzen sind häufig (seröse Synovitis). Bevorzugt sind die Gelenke der oberen Extremität. Muskelschmerzen können auftreten (Waden). Seltener sind Albuminurie, Pleuritis, Enzephalomyelitis und Meningitis. Weniger selten sind Neuritiden, meist handelt es sich um eine Brachialisplexusneuritis (11).
Nach 2 - 4 Tagen sind die Erscheinungen der Serumkrankheit abgeklungen. Jedoch können die Polyneuritiden zu länger dauernden Lähmungen führen.

II. Heutiger Stand der Tetanusprophylaxe

An der Wirksamkeit der aktiven Prophylaxe wird heute nicht mehr gezweifelt. Meinungsverschiedenheiten bestehen nur noch über die Form der Ausführung einer Impfung. Diese Differenzen zeigen sich fast nur in der Behandlung der ungeimpften Verletzten und haben ihre Ursachen im verzögerten Wirkungseintritt bei der aktiven Immunisierung.
Die Antitoxinbildung nach Injektion von Toxoid läuft erst nach 20 Tagen an. Die Inkubationszeit des Tetanus aber ist wesentlich kürzer. Nach Untersuchungen an der Chirurgischen Klinik Tübingen war die Inkubationszeit bis 1955 bei den Überlebenden 11,2 Tage, bei den Verstorbenen 8,81 Tage. Seit 1956 treten die ersten Symptome des Tetanus bei den Überlebenden nach 12,58 Tagen, bei den später Verstorbenen nach 10,13 Tagen ein (54).
Da der Organismus innerhalb dieser Zeit noch keine Antikörper bilden kann, steht er einer Infektion schutzlos gegenüber. Deshalb muß immer noch die Fremdseruminjektion mit ihrem sofortigen Wirkungseintritt erwogen werden.

Die Kombination von passiver und aktiver Immunisierung führte zur Serotoxoid-impfung. RICHTER (36) lehnte diese allerdings ab, da bei einem Verletzten zunächst nur der passive Teil der Impfung bedeutsam sei und dieser durch den aktiven vermindert werde. ANDREESEN (2) weist wie RICHTER auf eine gegenseitige Hemmung hin. Außerdem sei es nicht möglich, einen gleitenden Übergang von der passiven zur aktiven Immunisierung zu erreichen. Doch auch er befürwortet sie wie HÜBNER (20), ECKMANN (14) und BÜRKLE de la CAMP (6) u.a. hauptsächlich deshalb, weil die Simultanimpfung zur Erreichung einer Grundimmunität führt. ECKMANN glaubt, daß die Interferenz nur geringfügig sei. Die Simultanimpfung wird allgemein als Zwischenlösung bis zur Einführung der aktiven Immunisierung als Impfzwang angesehen (10).
Der dringend notwendigen Klärung in Fragen der Tetanusprophylaxe entsprach die deutsche Gesellschaft für Chirurgie. In ihren Richtlinien vom 26.4.1957 wird die Prophylaxe heute wie folgt durchgeführt:

1. Nichtverletzte erhalten eine zweimalige Injektion von 0,5 ml Tetanol im Abstand von mindestens 4 Wochen. Eine Auffrischimpfung nach einer Verletzung oder nach einem Jahr ist zweckmäßig.
2. Frischverletzte, die noch nicht aktiv geimpft sind, erhalten TAT und Tetanol. Es wird empfohlen, 0,5 Tetanol oder Tetatoxoid subcutan und an einer anderen Körperstelle (da es wegen einer möglichen Interferenz verschiedene Lymphabflußwege sein müssen) 1500 - 3000 IE Tetanus-fermoserum intramuskulär zu injizieren. Die zweite Tetanolinjektion von 0,5 ml sollte frühestens nach 14 Tagen verabreicht werden.

Vor jeder Seruminjektion aber muß ein Verträglichkeitstest angestellt werden. Bei diesem Test handelt es sich um eine Vorprobe mit kleinsten Fremdserummengen. Die dabei eventuell auftretende lokale Reaktion soll eine Aussage machen, ob bei Injektionen der prophylaktischen oder therapeutischen TAT-Mengen mit einer Allgemeinreaktion zu rechnen ist.
Jeder Arzt, der nach diesen Richtlinien einen Verletzten behandelt, kann für eventuell auftretende Komplikationen nicht verantwortlich gemacht werden (Deutsche Gesellschaft für Chirurgie).

B. REKAPITULATION DER GRUNDLAGEN DES TESTS

1. Prinzip

Eine durch Erstinjektion stattgefundene Sensibilisierung konnte zunächst nur durch eine schockauslösende zweite zeitgerechte Reinjektion des Antigens festgestellt werden.
ARTHUS hatte den genialen Gedanken, einen lokalen Sensibilisierungstest zu gewinnen, bei dem das Tier durch den Schock nicht getötet wird. Er machte die Zweitinjektion an einer örtlich begrenzten Stelle der Haut intra- oder subcutan, so daß das Antigen dort relativ lange gebunden bleibt. Die Antigen-Antikörper-Reaktion läuft dann in dem nur wenig erweiterten Gebiet an. Entsprechend RICHET, der den Zustand eines Organismus, bei dem durch Zweitinjektion ein Schock hervorgerufen wurde, Anaphylaxis nannte, bezeichnete ARTHUS das von ihm entdeckte Phänomen "lokale Anaphylaxie".
Das Arthusphänomen ist der Prototyp der allergischen Entzündung. Am Anfang der Gewebsreaktion dominieren funktionelle Veränderungen, welche sich in der Hyperergie der glatten Muskulatur äußern (50). Es kommt zu Gefäßspasmen mit geringfügiger Exsudation und Zellemigration. Bei stärkeren Reizen treten auch strukturelle Störungen auf, die sich in lang dauernder Gefäßsperre, ausgedehnter und lang anhaltender Verquellung der Bindegewebsfasern und erheblicher Blutzellemigration zeigen. Beim Arthusphänomen nun ist die Gewebsreaktion so heftig, daß Nekrosen zur Ausbildung kommen. Die Hautreaktionen sind als schwächere Erscheinungen des klassischen Arthusphänomens aufzufassen (10).
Bei den allergischen Kutanreaktionen wird eine Früh- und eine Spätreaktion unterschieden. Die Frühreaktion wird durch die funktionellen Veränderungen bedingt, die Spätreaktion durch gewebsproliferative Prozesse. Die Frühreaktion zeigt sich nach etwa 20 Minuten, die Spätreaktion nach 6 Stunden. Der Unter-

schied zwischen den beiden Reaktionen ist nicht geklärt. TEZNER (46) nimmt an, zwei qualitativ verschiedene Antikörper seien die Ursache. HANSEN (17) macht verschieden hohe Antigenkonzentrationen verantwortlich, wobei die Frühreaktion durch niedrigere, die Spätreaktion durch höhere Konzentrationen zustande komme. SCHEIFFARTH (40) ist der Meinung, daß die Art und Menge verschiedener Entzündungsstoffe, welche durch die Proeolyse nach Antigen-Antikörper-Kontakt entstehen, den Unterschied zwischen Frühreaktion und Spätreaktion bewirken.
Für die Bewertung einer Sensibilisierung sind nur die Frühreaktionen von Bedeutung. Tritt außerdem eine Spätreaktion ein, gilt das als weitere Bestätigung. Sie sind aber erst nach mehreren Stunden oder Tagen zu beobachten (10) und deshalb für die Beurteilung einer Überempfindlichkeit aus prophylaktischen Gründen (da der Serumschutz sofort gegeben werden muß) und aus technischen Gründen nicht geeignet.

2. Technik der Serumverträglichkeitsproben und ihre Bewertung

Zur Feststellung einer Serumüberempfindlichkeit gibt es die Haut- und Augenprobe.

a) Die Hautprobe:
Ausführung: HANSEN (17) empfahl, einen 1 cm langen oberflächlichen Kratzstrich an der Oberarmstreckseite anzubringen, und einen Tropfen eines unverdünnten Serums aufzuträufeln. Heute wird das Testserum aber allgemein injiziert. Nach Desinfektion der Oberarmstreckseite werden dort 0,1 ccm eines 1:10 verdünnten Serums streng intracutan injiziert, wozu feine Kanülen (Nr. 16 - 18) zweckmäßig sind.
Da eine Hautreaktion nur nach ihrem makroskopischen Aussehen beurteilt werden kann, müssen einer Bewertung relative Maße zugrunde gelegt werden. HANSEN verlangt deshalb bei Hauptproben zur Antigendiagnostik folgende Vergleichsreaktion: mit einer als negativ anzusehenden Injektionsquaddel von 0,1 ccm physiologischer Kochsalzlösung = Nullreaktion und mit einer 1:10 000 Lösung von Histamin = individuelle Hautreagibilität.
Zur Bestimmung von Serumüberempfindlichkeit verlangt SCHMIDT (41) eine Kontrollreaktion mit physiologischer NaCl-Lösung am anderen Arm. DAMMANN (10) hält auch diese Vergleichsreaktion für erläßlich. Nach der Beschreibung, die den Testampullen der Behring-Werke beiliegt, werden die Nebenproben nicht gefordert.
Eine positive Reaktion zeigt sich nach 10 - 20 Minuten. Sie hat ein urtikariaähnliches Aussehen und stellt eine erhabene, scharf begrenzte, teigige, blasse

Quaddel dar, die bei starker Reaktion pseudopodienartige Ausläufer aufweist. Die Quaddel ist von einem roten Hof umgeben. Dieser ist nicht erhaben und je nach Stärke der Reaktion breiter oder schmäler.
Die Bildung der Reaktionsquaddel und ihre Vergrößerung gegenüber der Injektionsquaddel beruht auf einem Ödem und einer Verquellung des Hauptbindegewebes (50, 41). Die Bindegewebsbündel sind auseinandergedrängt, die Lymphkapillaren weit. Es treten perivasculäre Räume auf. Eine Verquellung der Fasern ist bei starken Reaktionen im Zentrum der Quaddel zu sehen. Die Gefäßwandalteration besteht in einer Quellung der Arteriolenmedia und einer Endothelschwellung und Quellung der Kapillaren. Im Bereich des Hofs zeigt sich an der Intima der Arteriolen eine Auflockerung und am Grundhäutchen der Kapillaren eine Quellung. Die Venen sind stark hyperämisch. Die zellulären Reaktionen des positiven Tests sind an die Kreislaufveränderungen gekoppelt. Es liegt eine Gewebsleukocytose mit starker Beteiligung der Eosinophilen vor.
Das Bild der negativen Kutanreaktion (50) ist bedingt durch die Einführung der Injektionsnadel und durch die Injektion der Flüssigkeit. Die anfänglich weißliche blasse Injektionsquaddel hat sich nach etwa 20 Minuten der Farbe und dem Niveau der umgebenden Haut wieder angepaßt. Sie zeigt lediglich noch den Punkt der Einstichstelle. Mikroskopisch sind noch zu erkennen: eine kleine Blutung im Stichkanal der Epidermis und des Coriums, eine Lockerung des Gewebgefüges an der Einstichstelle, eine geringe intra- und perivasculäre Leukocytose der Kapillaren und der kleinen Venen und ein Ödem des Coriumbindegewebes.

b) Augenprobe

Ein Tropfen eines 1:10 verdünnten Normalserums wird mit einer Pipette in den Konjunktivalsack gegeben. Es tritt meist ein leichtes Brennen auf, wobei das Auge reflektorisch geschlossen wird. Das Auge soll aber nicht gerieben werden, um keine positive Reaktion vorzutäuschen. Eine Kontrolle mit physiologischer Kochsalzlösung ist nicht erforderlich. Nach 10-15 Minuten zeigt sich eine positive Reaktion an der Rötung der Konjunktiva, Tränenfluß, Lidödem und Juckreiz.

SPEZIELLER TEIL

A. PROBLEMSTELLUNG

Die Gefahr eines Tetanus besteht bei jedem noch nicht schutzgeimpften Verletzten. Die Frage der Tetanusprophylaxe beschäftigt somit jeden Arzt, der Wundversorgung treibt. Bestünde eine gesetzliche Verordnung zur Pflichtimmunisierung gegen Tetanus, wie es z.B. bei der Pockenschutzimpfung der Fall ist, wäre die Gefahr des Tetanus praktisch gebannt.
So aber sieht sich der Arzt den verschiedensten Gruppen von gegen Tetanus prophylaktisch behandelten Personen gegenüber:
Nicht-Geimpften, Vollgeschützten, Teil-Geschützten, nicht genügend Geschützten. Unter den Nicht-Geimpften wieder solche, die auf Serum allergisch reagieren und solche, die nicht allergisch reagieren.

B. MATERIAL UND METHODE DER UNTERSUCHUNG

Unsere Untersuchungen, in welchen die Größe der oben genannten Gruppen festgestellt werden soll, gliedern sich in zwei Teile: in eine Katamnese und zu deren Gegenprobe in eigene Testversuche.

I. Katamnese:

An der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen sollen alle Verletzten, die nicht aktiv immunisiert sind, eine Serumprophylaxe erhalten. Um Überempfindlichkeitsreaktionen zu vermeiden, wird ein Test nach der auf Seite 16 beschriebenen Methode ausgeführt und das Ergebnis der Reaktion auf der Karteikarte eingetragen. Bei negativem Ausfall erhält der Patient in der Regel TAT und Tetanol, bei positivem Ausfall nur Tetanol. Aus zwei Jahrgängen Karteikarten der Chirurgischen Poliklinik Tübingen (1959 und 1960) wurden die Testergebnisse über die Verträglichkeit von Pferdeserum ermittelt. Aus den Karteikarten wurde außerdem ermittelt, wieviel Prozent der Verletzten bereits aktiv

immunisiert sind, wieviel Prozent sich nur einer unvollständigen Impfung unterzogen haben und wie groß die Anzahl derer ist, bei denen auf Grund eines positiven Tests keine Serumprophylaxe ausgeführt werden kann.
Ebenfalls soll die Form der gewählten Prophylaxe gezeigt werden, und ob diese vollständig ausgeführt werden konnte.
Es gelangten dabei zur Durchsicht:

	1959	1960
Karteikarten männl. Patienten	9 039	8 560
Karteikarten weibl. Patienten	5 049	5 449

Die Einordnung der einzelnen Fälle in die besonderen Rubriken wurde mit Hilfe einer Strichtabelle vorgenommen. Die Karteikarten wurden dabei getrennt nach Geschlecht und innerhalb dieser Gruppen in alphabetischer Reihenfolge untersucht. Zur besseren Kontrollmöglichkeit mußten jeweils 100 Karten zusammengefaßt werden. Auf einem Bogen sind 1000 Karten aufgeführt. Nicht eingetragen wurden in der Spalte 2 jene Verletzten, die zwar laut Diagnose mehr oder weniger geringfügige Verletzungen erlitten hatten, aber angeblich keine Tetanusprophylaxe erhielten. Ebenfalls wurden in dieser Spalte jene Fälle nicht verzeichnet, die sofort auf eine Station verlegt werden mußten und dort eine Tetanusprophylaxe erhalten haben.

II. Gegenprobe:

Auf 2 Männer- und 2 Frauenstationen und auf der urologischen Station wurden 500 nicht ausgewählte Patienten auf Überempfindlichkeit für Pferdeserum getestet. Nur hoch fiebernde, frischoperierte und moribunde Patienten wurden nicht zum Test herangezogen. Vom Test mußte ebenfalls abgesehen werden, wenn die Patienten, nachdem sie auf den Versuchscharakter der Testung hingewiesen wurden, die Ausführung des Tests ablehnten.
Bei jedem Patienten wurde der Haut- und der Konjunktivaltest ausgeführt. Dabei gelangte 1:10 verdünntes Normalserum zur Verwendung. Die Testseren kommen in kleinen Packungen zu je 3 Ampullen mit einer Einzeldosis von 0,5 ml 1:10 Normal-Serum vom Pferd in den Handel (Behring-Werke).

Tabelle 1 der katamnestischen Untersuchung

	Anzahl der Karteikarten	Zahl der Verletzten	TAT in der Poliklinik erhalten	TAT nicht erhalten, weil							Summe Spalte 3 - 8
				TAT Test positiv	TAT vom Hausarzt erhalten mit Tetanol	TAT vom Hausarzt erhalten ohne Tetanol	TAT vom Patienten abgelehnt	vergessen oder ohne Angabe	aktiv immunisiert mit Injektionen 3	aktiv immunisiert mit Injektionen 2	aktiv immunisiert mit Injektionen nicht best. Anzahl	
	1	2	3	4	5		6	7	8			9
Männl. Patienten 59/60	17 599	4 791	1 932	1 486	145	102	62	632	142	60	230	4 791
Weibl. Patienten 59/60	10 498	1 563	686	500	45	22	16	213	24	12	45	1 563
Insgesamt	28 097	6 354	2 618	1 986	190	124	78	845	166	72	275	6 354

Tabelle II der katamnestischen Untersuchung

Simultaninjektionen

Simultanimpfungen mit Injektionen		Summe 1 - 3
I	II	
1	2	3
1 439	541	1 980
536	197	733
1 975	738	2 713

Tabelle III der katamnestischen Untersuchung

Aktive Immunisierung insgesamt

Aktive Immunisierung mit Injektionen			Summe
I	II	III	I - III
1	2	3	
2 882	815	286	3 983
1 019	317	77	1 413
3 901	1 132	363	5 396

1. Beim Hauttest wurden 0,1 ccm des oben beschriebenen Serums mit feinen Kanülen i.c. injiziert. Injektionsstelle: Streckseite des Oberarms. Nach 10 - 15 Minuten wurde die Reaktion kontrolliert. Bewertung entsprechend der auf Seite 11/12 dargelegten Regeln.
2. Konjunktivaltest: Es wurde mit einer Pipette 1 Tropfen des Testserums in den Konjunktivalsack gegeben. Die Kontrolle der Reaktion erfolgte zusammen mit derjenigen des Kutantests. Nicht getestet wurden Patienten mit Verletzungen des Auges oder der Lider.

Jeder Getestete wurde befragt

a) nach einer bei ihm oder in seiner Familie vorkommenden allergischen Diathese (Schema nach PASCHLAU (34)):
   1. unspezifische allergische Erscheinungen: Asthma, Heufieber, häufige Urtikaria, Ekzem, Migräne.
   2. spezifische allergische Erscheinungen: Nasenjucken, Niesen, tränende Augen und Atembeschwerden in Nähe von Pferden oder Pferdehaaren.

b) nach früheren Serumgaben bei Unfällen, Kriegsverletzungen, Pferdeserumgaben bei Diphtherie, toxischem Scharlach, Botulismus.

Bei Patienten, die schon einmal eine Wundstarrkrampfprophylaxe erhalten hatten, wurde versucht, zu unterscheiden, ob es eine aktive, passive oder simultane Immunisierung war, jeweils mit Anzahl der Injektionen. Die Ergebnisse der Testreaktionen und der Befragung wurden in Karten (siehe unten) eingetragen.

Muster:

Name Datum

Test: 1) Intracutantest:

2) Ophthalmotest:

Anamnese:

1. Allergische Anamnese:

   a) Eigenanamnese:

   b) Familienanamnese:

2. Frühere Serumgabe: erh. nicht erh. ohne Angabe

3. Serum erhalten in: Simultan mit Injektionen | nicht simultan | ohne Angabe

4. Aktive Immunisierung: vorgen. mit Injektionen | nicht vorgen. | ohne Angabe

C. ERGEBNISSE

I. Katamnese (siehe Tab. I, II, III)

1. Der positive Test

In den Jahren 1959/60 wurden in der Chirurgischen Politklinik Tübingen

	4 791	männliche
	1 563	weibliche
zusammen	6 354	Verletzte behandelt.

Verletzte, die bereits aktiv immunisiert waren (Tab. I, Spalte 8), Verletzte, die schon TAT vom Hausarzt erhalten hatten (Tab. I, Spalte 5) oder Verletzte, die eine TAT-Injektion ablehnten (Tab. I, Spalte 6), wurden nicht auf Pferdeserumüberempfindlichkeit getestet. An allen übrigen Verletzten wurde der Test angestellt. Patienten, auf deren Karteikarten kein Vermerk über eine TAT-Injektion zu finden war, wurden als "nicht getestet" angesehen (Tab. I, Spalte 7). Die Anzahl der Getesteten ergibt sich also aus der Zahl der Verletzten abzüglich dieser oben genannten Gruppen:

Verletzte (Spalte 2)	6 354
Nicht-Getestete (Spalte 5-8)	1 750
Getestete	4 604.

Anzahl der positiven Testreaktionen = 1 986, das sind 43,13 % der getesteten Personen. Davon waren etwa gleichviel positive Reaktionen bei männlichen (43,47 %) und weiblichen Patienten (42,158 %) zu verzeichnen.

2. Bereits aktiv immunisierte Patienten:

Unter 6 354 Verletzten befanden sich 513 Personen (Tab. I, Spalte 8), die früher schon Tetanol erhalten hatten = 8,06 %.
Von diesen 513 Personen konnten 166 = 32,358 % mit 3 Injektionen eine volle Grundimmunität aufweisen, das sind 2,61 % aller Verletzten.
72 Patienten = 14,035 % hatten sich mit 2 Injektionen eine ausreichende Grundimmunität erworben, das sind 1,13 % aller Verletzten.
Bei 275 Patienten war die Anzahl vorangegangener Injektionen nicht zu bestimmen, wahrscheinlich aber hatten sie sich nur eine Injektion geben lassen.

3. Form der Prophylaxe

Die 2 618 von der Poliklinik gegebenen TAT-Injektionen wurden nur als Simultaninjektion verabreicht.
Unter 314 auswärts ärztlich versorgten Patienten (Tab. I, Sp. 5) hatten 124 TAT und 190 eine Simultanprophylaxe vom Hausarzt erhalten. Da der größte Teil dieser 124 auswärts simultan injizierten Personen anschließend in der Poliklinik Tetanol erhielt, dies dann aber auch als Simultaninjektion gewertet wurde, erhöht sich die Zahl der Simultanimpfungen (Tab. II) von 2 618 auf 2 713.

Die 1 986 auf den Test positiv reagierenden Patienten (Tab. I, Sp. 4) erhielten nur Tetanol.

4. Die Vollständigkeit der Prophylaxe

Die Schutzimpfung wurde in insgesamt 5 396 Fällen (Tab. III, Sp. 4) begonnen. Sie konnte nur bei 363 Verletzten (Tab. III, Sp. 3) mit der 3. Injektion abgeschlossen werden = 6,73 %.
1 132 Verletzte (Tab. III, Sp. 2) erhielten die 2. Tetanolinjektion = 20,97 %, und 3 901 Verletzte (Tab. III, Sp. 1) nur die 1. Tetanolinjektion = 72,29 %. Bei einem Teil, der allerdings zahlenmäßig nicht erfaßbar ist, kann die Vervollständigung der aktiven Immunisierung durch den Hausarzt angenommen werden. Entsprechende Ergebnisse finden sich, wenn man die Simultanimpfungen für sich allein betrachtet (Tab. II). Auch hier haben sich 72,8 % = 1 975 Personen nur die 1. Tetanolinjektion geben lassen, und 27,2 % = 738 Personen erwarben sich mit einer zweiten Tetanolinjektion einen ausreichenden Schutz.

II. Eigene Testergebnisse

1. Intra-cutantest

a) Die positiven Testergebnisse

Von 500 Getesteten (250 männlichen und 250 weiblichen Patienten) reagierten 110 = 22 % positiv, wobei 75 positive Reaktionen bei männl. und 35 positive Reaktionen bei weibl. Getesteten zu verzeichnen waren. Unter 250 männlichen wurden also 30 % und unter 250 weiblichen Patienten 14 % positive Reaktionen festgestellt.

1. Auf Grund der Anamnese über frühere Serumgaben und eventueller allergischen Diathese lassen sich die positiv Reagierenden einteilen in:

Serum erhalten und allergische Anamnese	8
Serum erhalten, keine allergische Anamnese	54
Serum erhalten, fragliche allergische Anamnese	1
Serum nicht erhalten, mit allergischer Anamnese	2
Serum nicht erhalten, keine allergische Anamnese	16
Serum nicht erhalten, fragliche allergische Anamnese	0
Frühere Serumgabe fraglich, mit allergischer Anamnese	6
Frühere Serumgabe fraglich, keine allergische Anamnese	19
Frühere Serumgabe fraglich, fragliche allergische Anamnese	4

in 63 Fällen wurde die Angabe gemacht, früher schon Serum erhalten zu haben. Das Intervall von der früheren Serumgabe bis zum Zeitpunkt der Testung betrug einen Tag bis zu 50 Jahren, meistens jedoch 1 - 4 Jahre. Keine frühere Serumgabe wurde in 18 Fällen angegeben; bei 29 Patienten mit positivem Test war sie fraglich. Sie wurde als "nicht stattgefunden" gewertet. Neigung zu allergischen Erscheinungen gaben 16 Personen an, 89 verneinten diese Frage, 5 konnten dazu keine Angaben machen.

2. Unterteilung nach Stärkegraden:

+	67 Personen
++	39 Personen
+++	4 Personen

Unter den 4 +++ reagierenden Personen hatten 2 früher Serum erhalten, einer eineinhalb Jahre vor dem Test, der andere angeblich vor über 20 Jahren. Allergische Anamnese konnte bei keinem erhoben werden.
Bei 39 ++ Reagierenden konnte 26 mal eine frühere Seruminjektion verzeichnet werden, 5 sind Allergiker mit früherer Serumgabe, 3 Allergiker ohne frühere Serumgabe.

b) Die negativen Reaktionen

Es reagierten negativ = 355 Patienten. Eine frühere Serumgabe (Intervall bis zur Testung betrug wenige Tag - 50 Jahre) gaben 138 an, 76 wiesen eine allergische Anamnese auf.

c) Die fraglichen Testergebnisse

35 Patienten zeigten Reaktionen, die nicht eindeutig als positiv oder negativ beurteilt werden konnten. Die Testquaddel war in diesen Fällen wenig vergrößert, abgeflacht und hatte einen etwa 1 - 2 mm breiten roten Hof. Diese Fälle wurden als negatives Testergebnis gewertet. Unter ihnen waren 16 mit positiver Serumanamnese und keiner mit allergischer Anamnese. Zusammenfassend läßt sich also sagen: negativ Reagierende = 390, davon gaben 154 eine positive

Serumanamnese.

2. Der Konjunktivaltest

Nur in einem Fall konnte eine positive Reaktion festgestellt werden. Dieser betreffende Patient hatte ein Jahr zuvor TAT erhalten. Er zeigte ebenfalls eine stark positive Hautreaktion.
Bei allen anderen Getesteten konnte gegenüber dem anderen Auge kein Unterschied festgestellt werden, selbst wenn eine ähnlich stark positive Hautreaktion wie im obigen Fall zu sehen war.

D. BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

I. Die Häufigkeit positiver Reaktionen

Die Ergebnisse des Intracutan-Tests der katamnestischen Untersuchung differieren von denen der Gegenprobe:

	Positive Reaktionen bei der Katamnese	Positive Reaktionen bei der Gegenprobe
Männer	43,47 %	35 %
Frauen	42,158 %	14 %

Nach Angaben von HASSELMANN (19) treten in etwa 30 % aller Fälle positive Hautreaktionen auf (Test mit 0,1 ccm eines 1:10 Normalserums). LEMBCKE (26) fand, daß ebenfalls 1/3 der getesteten Personen positiv reagiert. SPICER (43) testete 49 Scharlach- oder Diphtheriepatienten mit Pferdeserum (1:10) und stellte bei 9 Patienten positive Reaktionen fest.
Eine positive Testreaktion wurde von der Poliklinik weit häufiger festgestellt. Sind diese Unterschiede zufällig durch die Stichprobenentnahme entstanden oder ist tatsächlich ein Unterschied vorhanden ?
1. Unterschiedliche Bewertung der Reaktion kann zu verschiedenen Ergebnissen führen. Die dabei entstehenden Differenzen sind auf jene Reaktionen zurückzuführen, wo eine abgeflachte, leicht vergrößerte Quaddel von einem schmalen roten Hof (c. 1 mm) umgeben ist. In den eigenen Testversuchen wurden

solche Reaktionen nicht zu den positiven gezählt.

2. Verwendung verschiedener Verdünnungen

v. GROER (16) konnte bei kutaner oder intracutaner Applikation von Eiweißlösungen auch bei normergischen Menschen eine funktionelle urtikarielle Quaddelbildung feststellen. Bei Allergikern und Anaphylaktikern, deren intracutane Reaktion im Prinzip und auch allen Einzelheiten die gleiche ist, besteht die Schwierigkeit, die unspezifischen primär-toxischen Erscheinungen von den spezifisch allergischen zu trennen. Die primär-toxische Wirkung muß ausgeschaltet werden. Dazu muß das zu injizierende Substrat soweit verdünnt werden, daß es an normergischen Personen keine Reaktion mehr hervorruft. Außerdem muß die Menge des so verdünnten Substrates klein gehalten werden. SPICER (43) testete 353 Patienten mit verschiedenen Verdünnungen und fand, daß geringere Verdünnungen mehr positive Reaktionen geben. Auch LEMBCKE (26) und SCHMIDT (41) sind der Ansicht, daß die Häufigkeit positiver Reaktionen proportional der injizierten Eiweißmenge steigt. BLITTERSDORF (4) konnte keine Unterschiede bemerken.

Nach Angaben der die Tests in der Chirurgischen Poliklinik ausführenden Schwestern bzw. Pfleger wurde in der Poliklinik nicht konstant das Testserum verwandt, sondern vielfach Fermoserum. Bei Frauen kam letzteres besonders häufig zur Verwendung. Es besteht also die Möglichkeit, daß dadurch die Anzahl positiver Testergebnisse größer wurde.

II. Beziehung zwischen früherer Serumgabe einerseits und allergischer Anamnese andererseits zum Ausfall der Testreaktion

1. Frühere Serumgabe / Testausfall

TUFT (47), SCHWARZ (45), DAVIS (45) und BLITTERSDORF (4) richteten ihr Augenmerk vor allem darauf, ob eine Vorbehandlung mit Serum Einfluß auf den Testausfall habe. Sie teilten ihre Patienten deshalb in eine Testgruppe, die mit Serum vorbehandelt wurde, und eine Kontrollgruppe, die noch keine frühere Serumgabe vorzuweisen hatte.

Das Verhältnis positiver Reaktionen von der Kontrollgruppe zur Testgruppe war bei

TUFT	SCHWARZ	DAVIS	BLITTERSDORF
4 % : 44,7 %	44,8 % : 55 %	30 % : 88 %	22,3 % : 48,5 %

Bei unseren Patienten hatten 283 von 500 keine frühere Serumanamnese ergeben. Davon reagierten 47 = 16,6 % positiv. (Konnte keine Angabe über früher erhaltenes Serum gemacht werden, wurde dies als "nicht erhalten" angesehen, ein fraglich positiver Test gals als negativ.) Unter 217 Vorbehandelten reagierten 63 = 29 % positiv.
Das Verhältnis von Nicht-Vorbehandelten zu Vorbehandelten war bei unseren positiven Reaktionen 47 : 63 oder 16,6 % : 29 %.
Läßt sich nun nach unseren Ergebnissen eine Beziehung zwischen Serumanamnese und Testausfall feststellen ?
Prüfung im Vierfelder-Test mit der Chi-Quadrat-Verteilung nach PEARSON:

	Test ∅	Test +	
Serum-Anamnese ∅	236 a	47 b	283 a+b
Serum-Anamnese +	154 c	63 d	217 c+d
	390 a+c	110 b+d	500 n=a+b+c+d

$$\chi^2 = \frac{(|ad - bc| - n/2)^2 \times n}{(a+b)(a+c)(b+d(c+d)}$$

$-n/2$ Korrekturfaktor nach YATES

χ^2 = 10,336 entspricht einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 % (p = 0,01).

Demnach widerspricht nichts der Annahme, daß ein Wesensunterschied zwischen den beiden geprüften Gruppen besteht. Eine Beziehung zwischen positiver Serumanamnese und dem Testausfall darf daher als gesichert angesehen werden.

2. Allergische Anamnese - Testausfall

Personen, die zu allergischen Erscheinungen neigen, sind nach Angaben von ANDREESEN (2), HANSEN K. (17), HASSELMANN (19), MÖRL (29) und PASCHLAU (34) verdächtig auf Pferdeserumüberempfindlichkeit.
Kann nach unseren Ergebnissen von einer allergischen Reaktionslage auf einen positiven Test geschlossen werden ?
Prüfung im Vierfelder-Test mit der Chi-Quadrat-Verteilung nach PEARSON:

	Test ∅	Test +	
Allerg. Anamnese ∅	314 a	94 b	408 a+b
Allerg. Anamnese +	76 c	16 d	92 c+d
	390 a+c	110 b+d	500 n=a+b+c+d

χ^2 = 1,086 entspricht einer Irrtumswahrscheinlichkeit von mehr als 5 % (p = 0,95).

Es läßt sich demnach kein Wesensunterschied zwischen den beiden geprüften Gruppen feststellen. Es besteht also keine Beziehung zwischen positiver allergischer Anamnese und dem Testausfall.

III. Beziehung zwischen Geschlecht und Ausfall der Testreaktion

In der Testreihe an 250 männlichen und 250 weiblichen Personen reagierten 35 % der männlichen und nur 14 % der weiblichen Getesteten positiv.
Sind diese Werte nur zufällig oder besteht wirklich ein signifikanter Unterschied zwischen männlichen und weiblichen Getesteten ? Prüfung im Vier-Felder-Test mit der Chi-Quadrat-Verteilung nach PEARSON:

	Test ∅	Test +	
männlich	175 a	75 b	250 a+b
weiblich	215 c	35 d	250 c+d
	390 a+c	110 b+d	500 a+b+c+d

χ^2 = 17,72 entspricht einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,1 %.

Es besteht also ein sicherer Geschlechtsunterschied bezüglich des Testausfalls. Im Zusammenhang mit den beiden vorangegangenen Tests erscheint daher die Annahme berechtigt, daß das Überwiegen des männlichen Geschlechts bei den positiven Testreaktionen auf vermehrte beruflich bedingte Unfallgefährdung, bei der es durch vorangegangene prophylaktische Serumgabe zu einer Serumallergie kommt, zurückzuführen ist.
Allerdings läßt sich dieser Unterschied nur in der eigenen Testreihe feststellen. In der katamnestischen Untersuchung ist ein positiver Test bei männlichen und weiblichen Untersuchten etwa gleich häufig aufgetreten, nämlich:

Männer	43,47 %
Frauen	42,158 %

Wie bereits auf Seite 22 vermerkt, ist von der Chirurgischen Poliklinik nach Angaben der die Teste ausführenden Schwestern bzw. Pfleger nicht konstant das Testserum, sondern vielfach auch Fermoserum in geringen Mengen verwendet worden. Besonders bei Frauen seien die Teste häufig mit Fermoserum ausgeführt worden. Es besteht also die Möglichkeit, daß dadurch die Zahl positiver Reaktionen der Frauen bei den eigenen Testversuchen größer wurde als bei der katamnestischen Untersuchung.

IV. Bewertung des Tests

1. Sein Aussagewert

Bei dem Vorproben auf Serumüberempfindlichkeit ist wie bei allen allergischen Erscheinungen von vornherein nur eine Regel mit vielen Ausnahmen zu erwarten. So taucht auch hier die Frage auf, ob es sich bei der außerordentlich hohen Zahl von positiv Reagierenden tatsächlich um für Serumreaktionen Prädestinierte handelt, und ob ein negativer Test die Möglichkeit einer Serumkomplikation ausschließt. Bei SPICER (43) gaben von 54 Personen mit positivem Test 24 eine Serumreaktion bei späterer Serumgabe. Andererseits traten bei 28 von 232 Personen mit negativem Test Komplikationen auf.
DAMMANN (10) beschreibt 11 Fälle, bei denen die Testung negativ ausfiel, dann aber nach erfolgter Serumgabe eine sogenannte Spätreaktion in Form eines örtlich umschriebenen Quaddelgebietes im Bereich der Testinjektionsstelle und der Seruminjektionsstelle auftrat. Die Patienten empfanden dabei nur Juckreiz. Die dem betreffenden Lymphabflußgebiet zugehörigen Lymphdrüsen waren geschwollen und druckschmerzhaft. Die Erscheinungen traten nach mehreren Stun-

den oder aber auch erst nach Tagen auf.
Der Intracutantest gibt also keineswegs die Gewähr, die Serumüberempfindlichen von den Nicht-Empfindlichen zu trennen.
In dieser Beziehung soll der Konjunktivaltest wesentlich sicherer sein. Nach BLITTERSDORF (4), CLAIRBORN (9), TUFT (47), RUDOLPH und COHEN (39) ist er wesentlich unempfindlicher. Es reagieren also weniger positiv. Er soll aber besser die für die Serumreaktionen Prädestinierten erfassen. Nach LEMBCKE (26) ist der Konjunktivaltest aber unzuverlässig.

2. Der zeitliche und finanzielle Aufwand, der zur Ausführung eines Tests nötig ist, wird nur gerechtfertigt, wenn durch ihn die Anzahl der Komplikationen zurückgeht. Anamnese und das 1952 eingeführte Fermoserum erlaubten schon eine weitgehende Reduzierung der Serumreaktionen.

a) Eine Anamnese gibt aber nicht immer Aufschluß über eine bestehende Sensibilisierung. Sie wird wertlos bei Kindern und bewußtlosen Patienten. Sie ist außerdem ungewiß bei Verletzten, die für die "Fragerei" kein Verständnis aufzubringen vermögen. Außerdem sind frühere Seruminjektionen vielen Patienten nicht bekannt oder von ihnen vergessen worden.
b) Mit Einführung des Fermoserums sank die Anzahl der Serumkomplikationen stark ab. Ihre Häufigkeit war vor der Einführung des Fermoserums etwa 20 - 40 %. Sie sank durch die Verwendung von gereinigten Seren auf ca. 0,2 - 0,3 % (22, 51, 14). Durch die Seltenheit der Fälle ist die Meinung weit verbreitet, daß eine Vorprobe auf Überempfindlichkeit nicht nötig sei. Doch auch eiweißarme Seren können zu Komplikationen führen, die von einer leichten Hautrötung an der Injektionsstelle bis zum tödlichen Schock reichen (38, 26, 21). Die Vorproben werden deshalb von JEISMANN (23), HASSELMANN (19), DAMMANN (10) und VOIGT (49) vor jeder TAT-Gabe als obligatorisch angesehen. DOMRICH und HUBERT (13), v. BRANDIS (5), HANSEN (17), LEMBCKE (26), MÖRL (29) empfehlen den TAT-Test bei Verdacht auf Überempfindlichkeit.
c) Der Test selbst ist schon gefährlich, denn auch er stellt bereits eine Injektion von Fremdserum dar. Die klinischen Erscheinungsformen der Komplikationen auf Testseren sind genau so schwer wie auf Normalserum oder Fermoserum. Die Komplikationen treten entsprechend der kleinen Menge injizierten Eiweißes nur seltener auf.
KRAUSE (24) beschrieb einen anaphylaktischen Schock auf Fermoserum als Verträglichkeitstest. Der Patient hatte bereits schon mehrere Seruminjektionen erhalten, die letzte 3 Monate vorher. Nach 0,3 ml Fermoserum als

Testdosis entwickelte sich der Schockzustand.
DAMMANN (10) stellte einen Kreislaufkollaps nach Gabe von Testserum fest. Bei unserer Testserie trat in einem Fall eine generalisierte Urticaria auf. Es handelt sich dabei um eine Patientin, die noch nie Serum erhalten hatte und deren Anamnese auf allergische Erscheinungen nicht hinwies. Haut- und Augentest hatten keine Reaktion nach 20 Minuten ergeben. Wie uns der behandelnde Hausarzt nach der wenige Tage später erfolgten Entlassung mitteilte, trat am 7. oder 8. Tag nach dem Test ein ausgedehntes urticarielles Exanthem mit hohem Fieber und Gliederschmerzen auf, das infolge Fehlens eines anderen kausalen Zusammenhangs als Folge der Injektion von Testserum angesehen werden darf.

V. Welcher Erfolg wird durch den Beginn der aktiven Immunisierung im Verletzungsfall erzielt?

Ein Beitrag zur Vergrößerung der Zahl aktiv Immunisierter wird durch die Simultanimpfung geleistet oder, bei positivem Test, durch die alleinige Tetanolinjektion. Jeder Verletzte hat so die Möglichkeit, sich einen aktiven Schutz zu erwerben. Ablehnung einer prophylaktischen Injektion, mangelndes Verständnis für die notwendigen Wiederholungsinjektionen, mit der Impfung verbundener Zeitaufwand und Kosten der Impfung verhindern einen vollen Erfolg.
Bei NIDA (33) waren 1957 von 5 000 Verletzten nur 0,7 % bereits aktiv immunisiert.
ANDREESEN (2) verzeichnete 1957 35 %, später bis zu 90 % (Ruhrgebiet Bergbau).
An der Chirurgischen Klinik Tübingen waren 1959/1960 8 % der Verletzten aktiv geschützt. Eine rasche Zunahme der aktiv geschützten Verletzten ist nur möglich in Kliniken mit gleichbleibendem Patientenkreis, z.B. Knappschaftskrankenhäuser. Daraus erklärt sich auch die hohe Zahl aktiv Geschützter, die ANDREESEN angibt. Bezogen auf die Gesamtbevölkerung erhöhen sich diese Zahlen nur gering, zumal nur etwa der vierte Teil der Verletzten sich mit einer zweiten oder dritten Tetanolinjektion einen ausreichenden Schutz erwirbt.

E. SCHLUSSFOLGERUNG

Die Tatsache, daß bis jetzt nur ca. 10 % aller Verletzten aktiv gegen Tetanus immunisiert sind, erfordert es, im weitaus der Mehrzahl der Fälle Serum zu geben. Diese Forderung kann aber bei 1/3 dieser TAT-benötigenden Verletzten nicht erfüllt werden, da aufgrund eines positiven Tests unangenehme lokale oder allgemeine gefährliche Reaktionen befürchtet werden müssen.
Mit der Ausführung des Tests aber ist das Dilemma, in dem sich der Arzt bei der Tetanusprophylaxe befindet, nicht gelöst, weil

1. über einem Drittel der Patienten kein sofortiger Schutz vermittelt werden kann. Das Risiko einer Serumüberempfindlichkeit ist weitgehend ausgeschaltet, um den Preis der völligen Schutzlosigkeit gegenüber einer Tetanusinfektion. Wenn die Wirksamkeit der Serumprophylaxe auch fragwürdig ist, so stellt sie doch nach dem derzeitigen Stand der Tetanusprophylaxe die einzige Möglichkeit dar, die Gefahr eines Tetanus für die ersten 7 - 10 Tage zu bannen.
2. der Test nicht das Mittel in die Hand gibt, eine sichere Trennung zwischen Serumüberempfindlichen und -nichtüberempfindlichen zu erreichen. Unter positiv Reagierenden befinden sich Personen, bei denen eine Seruminjektion zu keinen Komplikationen führen würde. Andererseits können bei negativ Reagierenden Serumüberempfindlichkeitsreaktionen auftreten.
3. der Test selbst eine Fremdeiweißinjektion mit all ihren Gefahren darstellt.

Nach Ansicht der in der Tetanusprophylaxe führenden Autoren ist der Test aber zur Zeit für den verantwortungsvollen Arzt die beste Möglichkeit, Serumkomplikationen zu vermeiden oder doch gering zu halten. Trotzdem kann er nur als unbefriedigende Zwischenlösung angesehen werden bis die ganze Bevölkerung eine genügende Grundimmunität besitzt. Alle auf privater Initiative basierenden Versuche, immer mehr Personen einer aktiven Immunisierung zuzuführen, sind unzulänglich, da sie oft am mangelnden Verständnis des Verletzten oder an dem mit der Impfung verbundenen Zeit- und Kostenaufwand scheitern.
Breitere Bevölkerungsschichten zu immunisieren erfordert deshalb eine gesetzliche Regelung. Erst nach Einführung des generellen Impfzwangs wird es gelingen, jährlich ca. 200 Verletzte in Deutschland vor dem Tod durch Tetanus zu retten.

F. ZUSAMMENFASSUNG

An Hand eines Verletzungsmaterials von über 6 000 Personen der Jahre 1959 und 1960 wurde festgestellt, daß

1. zu diesem Zeitpunkt 8 % aller Verletzten aktiv immunisiert waren,
2. über ein Drittel aller nicht aktiv immunisierten Personen beim Intracutantest auf Serumüberempfindlichkeit eine positive Reaktion zeigen,
3. die Maßnahme, bei jedem Verletzten die aktive Immunisierung einzuleiten, nur bei 6 - 7 % den vollen Schutz, bei 20 % einen ausreichenden Schutz zu erreichen vermag.

Als Gegenprobe zu obigen Ergebnissen wurden 500 stationäre nicht ausgewählte Patienten mit Pferdeserum getestet, wobei 35 % der Männer und 14 % der Frauen eine positive Reaktion auf den Hauttest zeigten. Der ebenfalls ausgeführte Konjunktivaltest wurde nur in einem Falle positiv. Durch die Anamnese über frühere Serumgaben und allergischen Erscheinungen wurde versucht, einen Zusammenhang aus diesen Angaben und dem Ausfall des Tests herauszufinden.

Das Mittel, das Dilemma der Tetanusprophylaxe zu lösen, kann nur in der gesetzlichen Einführung der aktiven Immunisierung gesehen werden.

LITERATURNACHWEIS

1) Albus, G.:
"Über die Aktivität der Histaminase und der Cholinesterase beim latenten Allergiker."
Klin. Wschr. 18, 559 (1939)

2) Andreesen, R.:
"Tetanusprophylaxe".
Chirurg. Praxis 1, 61 (1957)

3) Behring, E. v.:
"E. v. Behrings gesammelte Abhandlungen"
A. Marcus und E. Webers Verlag

4) Blittersdorf, F. und Matthes, M.:
"Zur Erkennung der Serumüberempfindlichkeit."
Dtsch. Z. Chir. 260, 459 (1948)

5) Brandis, H. J. v.:
"Praktische und rechtliche Richtlinien zur passiven Tetanusschutzimpfung."
Die Medizinische 36, 1187 (1954)

6) Bürkle de la Camp, H.:
"Tetanusproblem."
Med. Welt 21, 1183 (1962)

7) Buzello, A.:
"Serumschock und Serumkrankheit nach Tetanusschutzimpfung und ihre Behandlung."
Dtsch. med. Wschr. 30, 1137 (1934)

8) Cimbal, A.:
"Zur Lokalisation der Serumurtikaria."
Dtsch. med. Wschr. 69, 353 (1943)

9) Clairborn:
zitiert nach H. Schmidt
J.Amer.med.Ass. 98, 1718 (1932)

10) Dammann, F.:
"Über die Notwendigkeit des Intracutantests vor Anwendung des Tetanusantitoxins."
Med.Welt 1883 (1961)

11) Dennig, H.:
Lehrbuch der inneren Medizin.
5. Auflage 1961, Georg Thieme Stuttgart

12) Doerr, W.:
zitiert nach Hansen, K.:
"Allergie"
2.Auflage 1943, Georg Thieme Stuttgart

13) Domrich, H. und Hubert, F.:
"Über Serumerkrankungen nach Tetanusantitoxininjektionen."
Zbl.Chir., 67, 14 (1940)

14) Eckmann, L.:
"Tetanus, Prophylaxe und Therapie."
1.Auflage, 1960, Benno Schwabe & Co., Basel / Stuttgart

15) Eckmann, L.:
"Impfung gegen Tetanus."
Pädiatrische Praxis, 2, 396 (1963)

16) Groer, Fr.v.:
"Die Haut als Schutz- und Immunitätsorgan."
Klin.Wschr. 6, 103 (1927)

17) Hansen, K.:
"Serumschock und Serumkrankheit."
Zbl. Chir. 66, 1074 (1939)

18) Hansen, K.:
"Allergie."
2. Auflage 1943, Georg Thieme Stuttgart

19) Hasselmann
"Betrachtungen über den Wert des Intracutantests."
Zbl. Chir. 18, 746 (1957)

20) Hübner, A.:
"Problem der Tetanussimultanimpfung."
Chirurg, 31, 145 (1960)

21) Hübner, A.:
"Komplikationen bei Simultanimpfung!"
Mschr. Unfallheilk. 63, 193 (1960)

22) Jaschke, H. v.:
"Tetanusprophylaxe mit Fermoserum."
Zbl. Chir. 77, 117 (1952)

23) Jeismann, K. H.:
"Über Tetanuserkrankungen nach Verletzungen in Bergbaubetrieben."
Mschr. Unfallheilk. 59, 268 (1956)

24) Krause, E.:
"Anaphylaktischer Schock auf Gabe von Fermo-Tetanus-Antitoxin als Verträglichkeitstest."
Mschr. Unfallheilk. 63, 352 (1960)

25) Kuntzen, H.:
"Über gehäufte Tetanuserkrankungen in der letzten Phase des Krieges."
Chirurg 17/18, 157 (1947)

26) Lembcke, W.:
"Allergie in chirurgischer Sicht."
Langenbecks Archiv 259, 197 (1960)

27) Lewis, F.J.:
zitiert nach Hansen, K.
"Allergie."
2. Auflage, Georg Thieme Stuttgart

28) Maurath, J., Kirchner, E. und Franke, D.:
"Über eine Komplikationsmöglichkeit bei der Behandlung des Tetanus mit hohen Antitoxindosen."
Med. Welt 8, 431 (1960)

29) Mörl, F.:
"Tetanusprophylaxe."
Zbl. Chir. 17a 878 (1960)

30) Mosbacher, F.:
Arch. Klin. Chir. 274, 209 (1954)

31) Mosebach, K.D.:
"Allergie der Gewebshormone."
Med. Welt 46, 2381 (1961)

32) Müller und Quéneé:
zitiert nach Rostock:
"Tetanus."
1. Auflage 1950, Walter de Gruyter Berlin

33) Nida, S.v.:
"Prophylaxe der Tetanusinfektion unter Berücksichtigung der Tetanusschutzimpfung."
Sozialhyg. 1, 2 (1959)

34) Paschlau, G.:
"Was kann von privatärztlicher und staatlicher Seite zur Verhütung unerwünschter Serumreaktionen getan werden?"
Dtsch. med. Wschr. 26/27, 1016 und 1050 (1937)

35) Pelloja:
zitiert nach Eckmann, L.:
"Tetanus, Prophylaxe und Therapie."
1. Auflage 1960, Benno Schwabe & Co.
Basel / Stuttgart

36) Richter, S.:
"Simultanprophylaxe des Tetanus."
Zbl. Chir. 7, 289 (1955)

37) Rostock, P.:
"Tetanus."
1. Auflage 1950, Walter de Gruyter Berlin

38) Rothacker, P.:
"Ein tödlicher Zwischenfall nach Tetanus-Fermo-Seruminjektion."
Chirurg 25, 521 (1954)

39) Rudolph, I.A. und Cohen, M.B.:
"The Types of Human Hypersensitiveness."
J. Amer. med. Ass. 102, 900 (1934)

40) Scheiffarth, F.:
"Pathophysiologie und Klinik der Allergie."
Langenbecks Archiv 296, 207 (1960)

41) Schmidt, H.:
"Grundlagen der spezifischen Therapie."
1. Auflage 1940, Berlin Bruno Schulz

42) Schulz, W.:
zitiert nach Cimbal, A.:
"Zur Lokalisation der Serumuritikara."
Dtsch. med. Wschr. 69, 353 (1943)

43) Spicer, S.:
"Ophthalmic Test For Horse Serum Contrastet With The Intradermal."
J. Immunol. 15, 335 (1928)

44) Statistisches Bundesamt:
eigene Mitteilungen

45) Schwarz und Davis:
zitiert nach Blittersdorf:
J. Amer. med. Ass. 96, 1468 (1931)

46) Tezner, O.:
zitiert nach Werner, M.:
"Die allergischen Testreaktionen."
Intern. Arch. Allergy and Appl. Immunol. 4 (1953)

47) Tuft, L.:
"Comperative Value Of The Intradermal And Ophthalmic Test For Sensitiviness To Horse Serum."
J. Labor. Clin. Med. 18, 1161 (1933)

48) Vogel, P.:
"Polyneuritis nach Seruminjektion."
Dtsch. med. Wschr. 5, 171 (1939)

49) Voigt, I.:
"Ist vor der Injektion von Tetanusserum eine Testung auf Überempfindlichkeit notwendig?"
Zbl. Chir. 47, 2184 (1958)

50) Werner, M.:
"Die allergischen Testreaktionen."
Intern. Arch. Allergy Appl. Immunol. 4 (1953)

51) Westermann, H.-H.:
"Aktive oder passive Immunisierung gegen den Tetanus."
Zbl. Chir. 77, 231 (1952)

52) Wright:
zitiert nach Eckmann, L.:
"Tetanus, Prophylaxe und Therapie."
1. Auflage 1960, Benno Schwabe & Co.
Basel / Stuttgart

53) Behring-Werke:
Immunbiologische Informationen der
Gelbe Hefte, 5, 168 (1964)

54) Scholle, A.:
"Über die Behandlungsergebnisse des schweren Tetanus seit 1956."
Diss. Tübingen 1964

Lebenslauf

Ich, Stefanie Locher, wurde am 31. März 1939 als zweites von fünf Kindern des Landwirts Xaver Locher und seiner Frau Paula in Tettnang geboren. Von 1945-1953 besuchte ich die Volksschule in Tettnang und anschließend das Aufbaugymnasium in Ochsenhausen. Dort bestand ich 1958 die Reifeprüfung.

Im Frühjahr 1958 begann ich mein Medizinstudium in Tübingen. Nach dem Physikum im Sommersemester 1960 studierte ich je ein Semester in Innsbruck und Kiel.
Am 10. Dezember 1963 bestand ich das Staatsexamen in Tübingen.

Herrn Professor Dr. W. Dick danke ich für die freundliche Überlassung des Themas der Arbeit.